



2025-04-27

PPI och B12-brist, en dold risk? – en litteraturoversikt över kunskapsläget kring långtidsbruk av protonpumpshämmare och B12- brist

Författare:

Anton Hermansson, ST-läkare
Närhälsan Masthugget Vårdcentral

Rapport: 284720 (rapportnr FoU i VGR), 2025
Litteraturstudie 2025

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/284720>

Utförd under ST i allmänmedicin
inom Grundläggande kurs i forskningsmetodik

Kursort: Göteborg

Handledare:

Robert Eggertsen, Distriktsläkare, professor adj, FoU primär och nära vård
Göteborg och Södra Bohuslän, Allmänmedicin

Lena Bornhöft, Sjukgymnast, Närhälsan Torslanda rehabmottagning, FoU primär
och nära vård Göteborg och Södra Bohuslän

Studierektor:

Francisco Hernandez Masmela, Specialist i Allmänmedicin, ST-studierektor

Sammanfattning

Bakgrund

Protonpumpshämmare (PPI) är en välanvänd läkemedelsgrupp som används för att behandla gastroesofagal refluxsjukdom (GERD) och andra syra-relaterade sjukdomar i magsäcken. Såväl förskrivning som receptfritt bruk av PPI ökar i samhället, ofta utan tydlig indikation. Även om PPI generellt anses säkra och effektiva har frågan väckts om biverkningar kan uppstå av långtidsbruk. Då absorptionen av vitamin B12 är pH-beroende har flera studier undersökt associationen mellan långtidsbruk av PPI och möjlig B12-brist, men tydlig konsensus saknas fortfarande.

Syfte/frågeställning

Syftet med denna litteraturstudie är att kartlägga det befintliga kunskapsläget kring huruvida långvarigt bruk (>1 år) av protonpumpshämmare har en association till B12-brist hos vuxna.

Metod

Denna studie är utformad som en kartläggande litteraturöversikt (scoping review) i enlighet med Arksey & O'Malley. Litteratursökningen har genomförts i databaserna PubMed, EMBASE, Medline och Scopus.

Resultat

Totalt inkluderas tolv studier: sju kohortstudier, tre fall-kontrollstudier och två tvärsnittsstudier. Den observerade behandlingstiden med PPI varierande mellan studierna, från 1 till 12 år. Studierna skilde sig också i hur de valde att mäta och definiera B12-brist vilket försvårade tolkningen av resultatet. Det samlade resultatet var splittrat med hälften av studierna som rapporterade ett samband mellan långvarigt bruk av PPI och B12-brist eller minskande B12-nivåer.

Konklusion

Sammanfattningsvis är bevisen för PPI's effekt på B12 fortsatt varierande. Tydliga skillnader i de inkluderade studiernas design och metoder skulle kunna bidra till de motstridiga resultaten. Bland de studier som visade ett samband rörde det sig ofta om små, subkliniska skillnader över längre tid. Ytterligare forskning behövs för att klargöra långtidsriskerna med PPI och det är viktigt att sträva efter en ansvarsfull och hållbar förskrivning.

Nyckelord

Protonpumpshämmare, vitamin B12, B12-brist, långtidsbruk, biverkningar

Bakgrund

Protonpumpshämmare

Protonpumpshämmare (PPI) har sedan dess introduktion på marknaden i slutet av 80-talet revolutionerat behandlingen av syra-relaterade sjukdomar i magsäcken. Syrasekretionen i magsäcken regleras huvudsakligen av det gastrointestinala hormonet gastrin. I samband med måltid utsöndras gastrin från magsäckens gastrinproducerande celler (G-celler). Gastrin orsakar sedan frisättning av histamin från de enterokromaffinlika cellerna. Histaminet binder i sin tur till H₂-receptorer på parietalcellerna och aktiverar via intracellulära signalvägar utsöndringen av vätejoner från protonpumpen H⁺/K⁺-ATPas ut i magsäckens lumen(1).

Genom att selektivt och icke-kompetitivt blockera H⁺/K⁺-ATPas-pumpen i magsäckens parietalceller hämmar PPI det sista steget i syrasekretion effektivt med lokal pH-höjning som följd. Denna effekt utnyttjas framgångsrikt vid behandling av flertalet syra-relaterade gastrointestinala åkommor inklusive ventrikel- och duodenal-ulcus, gastroesofagal refluxsjukdom (GERD), tillsammans med antibiotika för eradikering av *Helicobacter Pylori*-infektion, profylaktiskt mot ulcus vid långvarig NSAID-behandling samt vid hypersekreteriska sjukdomstillstånd som Zollinger–Ellisons syndrom (ZES) (2). Funktionell dyspepsi är en uteslutningsdiagnos som ställs när noggrann utredning inte kunnat fastställa någon organisk orsak till patientens magsyrerelaterade symtom. Vid funktionell dyspepsi, som är en mycket vanlig diagnos i primärvården, har PPI mycket dålig eller ingen effekt (3).

Behandlingsmålet, för de mildare varianterna av gastroesofagal refluxsjukdom, det vill säga de med mild, måttlig eller ingen esofagit observerad vid gastroskopi, är symtomlindring. Det betyder att behandlingen kan avslutas om patientens symtom försvinner. Rekommendationen är en intermitterent behandling och med lägsta effektiva dos, sällan längre än 8–12 veckor. Endast i undantagsfall rekommenderas kontinuerlig behandling (3).

Vitamin B12-brist och protonpumpshämmare

Det har spekulerats att PPI, med sin syrahämmande effekt skulle kunna påverka upptaget av flera näringsämnen vars absorption är beroende av magsäckens låga pH. Cyanokobalamin (vitamin B12) är ett vattenlösligt vitamin som främst finns i animaliska livsmedel där det är bundet till protein. För att vitamin B12 skall kunna absorberas i tillräcklig mängd behövs det separeras från proteinet med hjälp av proteasen pepsin. För att aktiveras kräver pepsin ett omgivande pH på <3,5. Fritt vitamin B12 kan sedan, i duodenum, binda till intrinsic factor och slutgiltigt absorberas i terminala ileum. Denna pH-beroende process är väl underbyggd i tidigare studier och ger också en fysiologisk förklaring till varför PPI skulle kunna hämma upptaget av vitamin B12 (4–6).

I en klinisk kontext blir detta tydligt hos patienter som lider av tillstånd med aklorhydri (brist på saltsyra i magsäcken) så som svår atrofisk gastrit och på grund av detta utvecklar B12-brist ledande till perniciös anemi (4).

Förskrivningsmönster och långtidseffekter

PPIs tillgänglighet, deras tydligt bevisade effektivitet och en allmänt accepterad gynnsam biverkningsprofil har lett till ett stadigt ökande användande av PPI i Sverige såväl som andra studerade länder (7–9).

Biverkningsprofilen för PPI beskrivs ofta som gynnsam med få och relativt milda biverkningar, särskilt vid bruk under kortare tid. I takt med att användningen av PPI har ökat i samhället har frågor lyfts kring negativa effekter av långtidsanvändning och risken för onödig överförskrivning(10–12).

Egna kliniska observationer, såväl som flertalet utforskande studier tyder på att PPI ofta förskrivs slentrianmässigt och att många patienter bedöms använda långvarig, kontinuerlig behandling utan strukturerad uppföljning eller ens en tydlig behandlingsindikation (13–15). Antalet blir ännu större om man dessutom räknar in allt receptfritt bruk som inte registreras tillsammans med ett besök på vårdcentralen.

Under senare år har flera studier utforskat risken för diverse negativa effekter av långtidsanvändning av PPI. Det spekuleras att den aklorhydri och hypergastrinemi (förhöjda gastrin-nivåer) som setts uppstå vid längre tids bruk skulle kunna orsaka bland annat atrofisk gastrit, osteoporos, förändringar i tarmfloran, bakteriell överväxt och ökad risk för vissa infektioner inklusive clostridium difficile eller pneumoni samt malabsorption av vissa näringsämnen så som järn, calcium, magnesium eller vitamin B12 (16,17).

Fysiologiska och farmakologiska förklaringsmodeller för sådana biverkningar har demonstrerats experimentellt, men kunskapsläget är fortfarande inte entydigt vad gäller klinisk applicerbarhet (18–22).

Kombinationen av ökande, lättvindig förskrivning och fortsatt osäkert/motstridigt bevisläge kring vissa långtidsbiverkningar öppnar upp för en genomgång av den aktuella evidensen. I denna studie har vi valt att titta närmare på just B12-brist då det, liksom överförskrivning av PPI, är en vanlig frågeställning i primärvården. Förhoppningsvis kan en översikt av det aktuella kunskapsläget skapa bättre förutsättningar för ansvarsfull förskrivning.

Syfte/frågeställning

Syftet med denna litteraturstudie är att kartlägga det befintliga kunskapsläget kring huruvida långvarigt bruk (>1 år) av protonpumpshämmare har en association till B12-brist hos vuxna.

Metod

Studiedesign

Denna studie är utformad som en kartläggande litteraturöversikt (scoping review) enligt Arksey & O'Malley (23). Syftet med denna studiedesign är att

skapa en överblick över befintlig litteratur inom ett forskningsfält, utforska centrala begrepp och sammanställa de aktuella bevisen. Det ingår också att identifiera eventuella kunskapsluckor och identifiera områden för vidare forskning. Kvalitetsgranskning av de ingående studierna ingår ej inom ramarna för denna scoping review.

Riktlinjer och flödesdiagram enligt PRISMA (24) har använts för att säkerställa reproducerbarhet och tydlighet i litteratursökningen

Studieurval, inkludering och exkludering

För att identifiera och välja ut studier som är relevanta för den aktuella forskningsfrågan har en ett *PEO*-ramverk (P=Population, E=Exposure, O=outcome) använts enligt nedan:

P: Vuxna personer över 18 år.

E: Långvarigt bruk av PPI (>1 år)

O: Uppmätta nivåer av vitamin B12

Inklusionskriterier:

1. Vetenskapliga originalstudier enligt ovan PEO, publicerade i tidskrifter med refereebedomning, tillgängliga via E-biblioteket i VGR och universitetsbiblioteket, Göteborgs Universitet

Exklusionskriterier:

1. Djurstudier
2. Studier på barn (<18 år)
3. Reviewartiklar. Metaanalyser. Systematiska eller narrativa översikter.
4. Artiklar ej skrivna på engelska
5. Artiklar ej tillgängliga i fulltext

För att undvika dubbelrapportering har alla typer av metaanalyser och översiktsartiklar exkluderats i den slutgiltiga redovisningen. Några få systematiska översikter har dock granskats tidigt i studieförloppet och enstaka originalartiklar har kunnat inkluderas via dessa artiklars referenser.

Studier på djur och barn har exkluderats för att göra resultatet mer representativt för den primärvårdskontext inom vilken ram denna studie skrivs.

Datainsamling och analys

En litteratursökning utfördes 25-02-11 i fyra databaser; PubMed, Scopus, EMBASE och Medline. Efter flera provsökningar utformades en slutgiltig söksträng som bedömdes tillräckligt specifik och sensitiv.

I PubMed, EMBASE och Medline användes söksträngen:

("Proton pump inhibitors") AND (Cyanocobalamin OR Vitamin B12 OR Cobalamin).

I PubMed filtrerades sökningen för att exkludera reviews (ej systematiska reviews) och artiklar ej i fulltext.

I Medline och EMBASE filtrerades sökningen för att exkludera artiklar ej i fulltext.

I Scopus filtrerades för engelskt språk, fulltextartiklar och gratis tillgängliga artiklar direkt i söksträngen vilket resulterade i följande söksträng:

TITLE-ABS-KEY

(proton AND pump AND inhibitors OR ppi AND cyanocobalamin OR vitamin AND b12 OR cobalamin) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English")) AND (LIMIT-TO (OA , "all"))

Sökträffarna screenades sedan baserat på ovan nämnda inklusions- och exklusionskriterier. Karaktäristika och resultat från de inkluderade studierna syntetiserades sedan i textformat och sammanställdes i tabellformat (se tabell 1).

Etik

Någon etisk prövning har inte genomförts av denna litteraturstudie. De inkluderade studierna har granskats för etiskt godkännande och i den utsträckning det bedömts relevant problematiseras deras etiska förhållningssätt i diskussionsdelen.

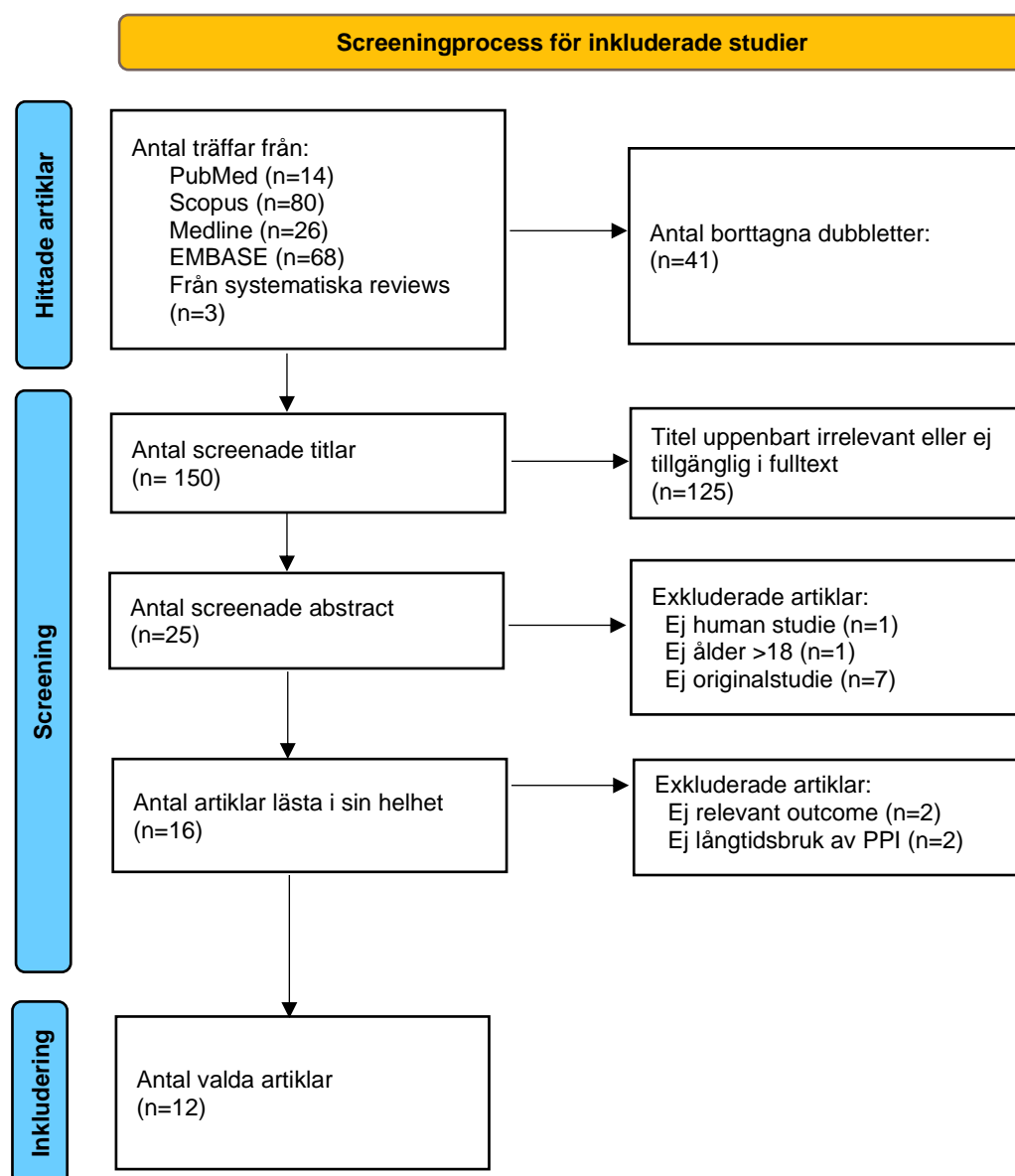
Resultat

Sökningen i de fyra databaserna resulterade i totalt 188 artiklar. Ytterligare tre artiklar kunde inkluderas via referenser från två systematiska reviews. Efter att dubletter tagits bort kvarstod 150 artiklar. Av dem sorterades 125 artiklar bort baserat på uppenbart irrelevant titel eller att fulltext ej varit tillgänglig. Av de kvarvarande 25 artiklarna screenades abstraktet, varpå sju kunde exkluderas som ej var originalstudier och ytterligare två var studier på barn respektive djur. Sexton artiklar lästes i sin helhet och efter det kunde ytterligare fyra artiklar uteslutas via då de inte uppfyllde inklusionskriterer enligt PEO. Se figur 1 för flödesdiagram enligt PRISMA över urvalsprocessen. De tolv slutgiltigt inkluderade artiklarnas karaktäristika och huvudresultat sammanfattas nedan och i tabell 1. I samtliga studierna återfanns godkänd etikprövning.

Bland de 12 inkluderade studierna var sju longitudinella kohortstudier (sex prospektiva och en retrospektiv), tre fall-kontrollstudier och två tvärsnittsstudier. Studierna publicerades mellan 1999–2024 och spänner således över 25 år. Fyra av studierna var från USA, en från Australien, en från Japan och övriga sex, inklusive en multinationell studie, var från Europa.

Uppföljningstiden för de longitudinella studierna varierade från ett år till upp till 12 år. I flera fall hade dock studiedeltagarna haft pågående PPI-behandling under en tid innan studiens start, varför den effektiva behandlingsperioden kunde vara längre. I fall-kontrollstudierna och tvärsnittsstudierna kunde data om behandlingsduration hämtas in

retrospektivt från t.ex. apoteksregister eller utfrågning. I de fallen varierade behandlingstiden inom en handfull år men var enligt våra förutbestämda inklusionskriterier aldrig mindre än 1 år.



Figur 1. Flödesdiagram av urvalsprocess enligt PRISMA (24)

Studiepopulationernas storlek varierade avsevärt från 61 till 210 155 deltagare. Frånsett tre studier som endast inkluderade personer över 65 år

och en vars studiepopulation uteslutande var postmenopausala kvinnor (25–27) var fördelningen av kön och ålder tämligen likvärdig mellan studierna.

Huvudresultatet i de inkluderade studierna varierade. Bland de sju longitudinella kohortstudierna visade tre en signifikant association mellan långtidsbruk av PPI och B12-brist. *Sagar et al.* (28), *Hirschowitz et al.* (29) och *Lewis et al.* (27) rapporterade signifikant sjunkande B12-nivåer respektive ökad frekvens av B12-brist, hos långtidsbrukare av PPI. *Qorraj-Bytyqi et al.* (30) kunde visserligen visa att B12-nivåerna sjönk med långtidsbruk av PPI, men att det i slutändan inte påverkade homocysteinvärdet (som annars ökar vid B12-brist) eller frekvensen av B12-brist hos studiedeltagarna. Två av de longitudinella kohortstudierna, *Attwood et al.* (31) och *Dinesh et al.* (32), fann ingen signifikant skillnad i B12-nivåer eller ökad frekvens av B12-brist hos långtidsbrukare av PPI. *Ito et al.* (33) kunde konstatera att 21% av deltagarna efter genomsnittligen 5,6 år med PPI-behandling led av B12-brist.

De tre fall-kontrollstudierna kom också till olika slutsatser. *Valuck & Ruscin* (34) samt den överlägset största studien *Lam et al.* (35) fann signifikanta samband mellan långtidsbruk av PPI (definierat som >1 år respektive >2 år) och B12-brist. Den sistnämnda studien kunde även visa att detta samband blev starkare vid högre doser PPI samt att det kvarstod i upp till tre år efter avslutad behandling. I motsats till detta såg man inget samband mellan långtidsbruk av PPI och B12-brist i *Cotter et al.* (26) oavsett dos.

De två tvärsnittsstudierna *Den Elzen et al.* (25) och *Losurdo et al.* (36) fann inte någon signifikant skillnad i B12-nivåer hos långtidsbrukare av PPI (>3 år respektive ≥ 1 år), jämfört med icke-brukare.

Alla inkluderade studier studerade en eller flera olika varianter av PPI som huvudsaklig exponering/intervention (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol etc). Två av studierna (*Valuck & Ruscin* (34) samt *Lam et al.* (35)) inkluderade även behandling med Histamin-2-receptorantagonist (H₂RA); ett annat, äldre typ av syrahämmande läkemedel med annorlunda verkningsmekanism. *Valuck & Ruscin* (34)

bakade in båda läkemedlen i samma grupp och resultatet blir således mer svårtolkat. *Lam et al.* (35) valde att stratifiera H2RA-brukare från PPI-brukare och således få ut ett resultat mer specifikt för just PPI's effekt. Den tvådelade RCT-studien, *Attwood et al.* (31) jämförde säkerheten av långtidsbruk av PPI med anti-reflux-kirurgi (ARS). Vare sig vid jämförelse med ARS eller inom den PPI-behandlade gruppen över tid (upp till 12 år) fann man någon signifikant skillnad i B12-nivåer.

Definitionen av B12-brist och mätmetoder skiljde sig nämnvärt mellan studierna. Fyra av studierna (*Lewis et al.* (27), *Losurdo et al.* (36), *Sagar et al.* (28) och *Cotter et al.* (26)) använde endast S-B12 (S-kobalamin) för att mäta B12-nivåer. *Lam et al.* (35) använde också S-B12, men utvidgande definitionen av B12-brist till att även inkludera de som antingen hade en diagnos relaterad till B12-brist i sin journal eller fått minst sex månaders injektionsbehandling med B12. Fyra studier hade inte själva definierat något referensintervall för S-B12 (25,31,35,36). Av de övriga åtta studierna hade samtliga olika referensintervall och därmed definitioner för B12-brist, se tabell 1. För att öka både känsligheten och specificiteten i att upptäcka reell B12-brist används ofta två ytterligare blodprov; homocystein och metylmalonat (MMA). Sju studier (25,29–34) valde att komplettera sina mätmetoder och definiera gränsvärden av B12-brist med hjälp av homocystein. Av de sju valde vidare fyra (29,32–34) också att använda sig av det mest känsliga och specifika blodprovet MMA. En enstaka studie, *Ito et al.* (33), valde att definiera B12-brist baserat på en kombination av S-B12, homocystein, MMA och adekvat respons på given B12-substituion.

Två studier, *Hirschowitz et al.* (29) och *Ito et al.* (33), inkluderade uteslutande patienter med Zollinger-Ellison syndrom (ZES) eller liknande tillstånd med ökad syrasekretion i magsäcken (pseudo-ZES). Patienter med ZES lider av en tumörorsakad hypergastrinemi som orsakar förhöjd syrasekretion i magsäcken. De har en hög risk att drabbas av magsår och behöver livslång syrahämmande behandling. I dessa två studier behandlades alla deltagare nödvändigtvis med PPI och deras vitamin B12-nivåer kunde således endast kontrolleras mot sig själv över tid. I *Hirschowitz et al.* (29) följdes en kohort på 61 deltagare med kontinuerlig

PPI-behandling under 12 år, varefter medianvärdet för S-B12 kunde konstateras ha sjunkit med 46%. I motsats kunde *Ito et al.* (33) inte hitta någon korrelation mellan duration av PPI-behandling och B12-brist. *Hirschowitz et al.* (29) och *Ito et al.* (33) skilde sig också från övriga studier på det sättet att de mätte magsäcks-pH och syraproduktion hos sina kohorter. Detta i ett försök att utröna om PPI's syrahämmande effekt var den bakomliggande orsaken till B12-brist. Studierna kom i det avseendet till motsatta konklusioner. *Ito et al.* (33) kunde fastställa en tydlig korrelation mellan B12-brist och flera variabler relaterade till magsäckens syrasekretion inklusive undermålig syrakontroll, högre grad av aklorhydri och lägre grad normal syrasekretion. *Hirschowitz et al.* (29) kunde däremot inte förklara att fynden av B12-brist skulle vara orsakade av just den syrahämmande effekten hos PPI.

Tabell 1. Presentation av inkluderade studier

Författare, år, titel, land	Studiedesign	Population	Exponering	Utfallsmått (ref. S-B12)	Huvudresultat
Sagar et. al. 1999 Effect of CYP2C19 polymorphism on serum levels of vitamin B12 in patients on long-term omeprazole treatment(28) Sverige	Retrospektiv kohortstudie	Total n=179 uppdelade i tre grupper efter CYP2C19-genotyp wt/wt n=134 wt/mut n=42 mut/mut n=3 N=68 med >1 års kontinuerlig PPI-behandling	PPI	S-B12 (<170 pmol/L)	I gruppen wt/wt hittades ingen signifikant skillnad i genomsnittliga B12-nivåer mellan patienter som behandlats med PPI > 1 år och de som testades i samband med första dosen PPI (~ pmol/L ± SD): 305 ± 98 vs. 315 ± 87, p=0,56 I gruppen wt/mut (heterozygot) var B12-nivåer signifikant lägre bland de som behandlats med PPI >1 år jämfört med de som testades i samband med första dosen: (~ pmol/L ± SD): 246 ± 71 vs. 350 ± 82, p <0,0001
Valuck & Ruscin, 2004 A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults(34) USA	Fall-kontrollstudie	Total n=264 ≥ 65års ålder Fallgrupp n=53 (med B12-brist) Kontrollgrupp n=212 (normal B12-status)	PPI, H2RA	S-B12, (<130 pg/mL) MMA, homocystein	Ett signifikant samband mellan långtidsbruk av PPI/H2RA och B12-brist hittades. Justerad OR (95%KI) för B12-brist: Bruk av PPI/H2RA >1 år – 4,45 (1,47–13,34) – signifikant Bruk av PPI/H2RA <1 år – 1,01 (0,47–2,28) – ej signifikant Tidigare bruk av PPI/H2RA – 2,00 (0,87–4,37) – ej signifikant
Hirschowitz et al. 2008 Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors(29) USA	Prospektiv kohortstudie	Total n=61 med hypersekretionstillstånd (46 Zollinger-Ellison-Syndrom, 15 pseudo-ZES) följdes i upp till 12 år.	PPI	S-B12 (<211 pg/mL) MMA, homocystein	Medianvärdet för S-B12 sjönk med 46% efter 12 år (p <0,002 för trend) 6 av 61 (10%) patienter hade låga B12-nivåer utan tecken på klinisk brist. Hos 41 patienter testades även MMA och homocystein varav 13 (31%) hade förhöjda värden, som vid B12-brist. Totalt 18 av 61 (29%) hade alltså uppmätt B12-brist. Denna brist kunde inte förklaras av den syrahämmande effekten hos PPI.

<p>Den Elzen et al. 2008 Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals(25)</p> <p>Nederländerna</p>	<p>Tvärsnittsstudie</p>	<p>Total n=250 ≥ 65års ålder</p> <p>N=125 långtidsbrukare (>3 år) av PPI</p> <p>N=125 ickebrukare</p>	<p>PPI</p>	<p>S-B12, Homocystein, MCV</p>	<p>Ingen signifikant skillnad i B12-nivåer, kunde ses mellan långtidsbrukare av PPI och ickebrukare (~ pmol/Lye ±SD) 345 ± 126 vs. 339 ± 133, p=0,73</p> <p>Det samma gällde homocystein och MCV.</p>
<p>Cotter et al. 2011 Use of proton pump inhibitors is not associated with Vitamin B12 deficiency and in older hospital patients: A case control study(26)</p> <p>Irland</p>	<p>Fall-kontrollstudie</p>	<p>Total n=277 ≥ 65års ålder</p> <p>Fallgrupp n=59 (med B12-brist)</p> <p>Kontrollgrupp n=218 (normal B12-status)</p> <p>N=76 patienter med långtidsbruk av PPI.</p>	<p>PPI</p>	<p>S-B12 (<150 pmol/L)</p>	<p>Inget signifikant samband hittades mellan långtidsbruk av PPI-bruk och B12-brist. OR (95% KI): 0,85 (0,31 - 2,33)</p> <p>Det samma gällde korttidsbruk. Vidare sågs ingen ökad risk för B12-brist vid högre doser PPI.</p>
<p>Lam et al. 2013 Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B12 Deficiency(35)</p> <p>USA</p>	<p>Fall-kontrollstudie</p>	<p>Total n=210 155</p> <p>Fallgrupp n=25 956 (med B12-brist)</p> <p>Kontrollgrupp n=184 199 (normal B12-status)</p>	<p>PPI, H2RA</p>	<p>S-B12, diagnos på B12-brist i journal, eller erhållen injektionsbehandling med B12</p>	<p>Ett signifikant samband mellan långtidsbruk av PPI och B12-brist hittades. OR (95%KI) för B12-brist: Bruk av PPI ≥ 2 år - 1,65 (1,58 - 1,73)</p> <p>Ett starkare samband sågs vid högre doser PPI, jämfört med lägre. Sambandet försvagades gradvis efter utsättning, men kvarstod även 3 år efter avslutad behandling.</p>

<p>Lewis et al. 2014 Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy and Falls and Fractures in Elderly Women: A Prospective Cohort Study(27)</p> <p>Australien</p>	<p>Prospektiv kohortstudie</p>	<p>Total n=94 (postmenopausala kvinnor) N=46 långtidsbrukare av PPI (≥1år) N=48 ickebrukare (kontroll)</p>	<p>PPI</p>	<p>S-B12 (<258 pmol/L)</p>	<p>23 av 46 (50%) långtidsbrukare av PPI hade låga B12-nivåer jämfört med 10 av 48 (20,8%) av ickebrukare, p=0,003.</p> <p>Långtidsbrukare av PPI hade 18% lägre B12-nivåer än ickebrukare p=0,030</p>
<p>Attwood et al. 2015 Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies(31)</p> <p>Multicenter. Tolv europeiska länder</p>	<p>Prospektiv kohortstudie x2</p>	<p>Total n=812 SOPRAN: Underhållsbehandling PPI: 154 ARS (kontrollgrupp): 144 Uppföljning i 12 år</p> <p>LOTUS: Underhållsbehandling PPI: 266 ARS (kontrollgrupp): 248 Uppföljning i 7 år</p>	<p>PPI eller ARS (kirurgi)</p>	<p>S-B12 Homocystein</p>	<p>Ingen signifikant skillnad i B12-nivåer eller homocystein kunde ses mellan PPI-grupp och kontrollgrupp (ARS) eller inom PPI-gruppen över studiernas tid.</p>
<p>Qoorraj-Bytyqi et al. 2018 Proton Pump Inhibitors Intake and Iron and Vitamin B12 Status: A Prospective Comparative Study with a Follow up of 12 Months(30)</p> <p>Kosovo</p>	<p>Prospektiv kohortstudie</p>	<p>Total n=251 N=209 långtidsbrukare av PPI (≥1år) N=42 ickebrukare (kontroll)</p>	<p>PPI</p>	<p>S-B12 (<191 pg/mL) Homocystein</p>	<p>Ingen signifikant skillnad i förekomst av B12-brist uppmättes mellan PPI-långtidsbrukare och ickebrukare under 12 mån: 3,0% vs. 2,4%, p=0,832</p> <p>En signifikant skillnad i B12-nivåer uppmättes mellan baseline och 12 mån. behandling med PPI (~pg/mL± SD): 433,6±122,5 vs 393,5±139,4, p <0,001. Dock ej tillräcklig för att orsaka B12-brist.</p> <p>Ingen signifikant skillnad i homocystein-nivåer uppmättes mellan baseline och 12 mån. behandling med PPI</p>

<p>Losurdo et al. 2023 Effect of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use on Blood Vitamins and Minerals: A Primary Care Setting Study(36)</p> <p>Italien</p>	<p>Tvärsnittsstudie</p>	<p>Total n=66</p> <p>N=30 långtidsbrukare av PPI (≥1år)</p> <p>N=36 ickebrukare (kontroll)</p>	<p>PPI</p>	<p>S-B12</p>	<p>Ingen signifikant skillnad i B12-nivåer, kunde ses mellan långtidsbrukare av PPI och icke-brukare (~pg/mL± SD): 441,2 ± 195,5 vs. 419,4 ± 227,3, p=0,68</p>
<p>Dinesh et al. 2023 Association between Acid-Lowering Agents, Metformin, and Vitamin B12 among Boston-Area Puerto Ricans(32)</p> <p>USA</p>	<p>Prospektiv kohortstudie</p>	<p>Baseline n=1428</p> <p>Våg 2 n=1155 (~2,2 år)</p> <p>Våg 3 n=782 (~6,2 år)</p> <p>Kontinuerligt bruk av PPI från baseline till våg3 n=112</p>	<p>PPI</p>	<p>S-B12 (<148 pmol/L)</p> <p>MMA, Homocystein</p>	<p>Inget signifikant samband kunde ses mellan långtidsbruk av PPI och B12-brist OR (95% KI): 0,459 (0,158 - 1,34)</p> <p>Inget signifikant samband kunde ses mellan långtidsbruk av PPI och B12-nivåer β (95% KI): 0,052 (-0,061 - 0,0164)</p>
<p>Ito et al. 2024 Long-Term Proton Pump Inhibitor–Acid Suppressive Treatment Can Cause Vitamin B12 Deficiency in Zollinger–Ellison Syndrome (ZES) Patients(33)</p> <p>Japan</p>	<p>Prospektiv kohortstudie</p>	<p>Total n=175 patienter med ZES</p> <p>N=37 med B12-brist</p> <p>N=138 med normal B12-status</p>	<p>PPI</p>	<p>S-B12, (<200 pg/mL)</p> <p>MMA, Homocystein samt adekvat respons på given B12-behandling.</p>	<p>Efter ~5,6 år med PPI hade 21% av patienterna B12-brist.</p> <p>Förekomst av B12-brist korrelerade inte med duration, dos eller frekvens av PPI-bruk. Det korrelerade heller inte med någon av de olika karaktärstika för grundsjukdomen ZES.</p> <p>B12-brist korrelerade tydligt flera variabler relaterade till magsäckens syrasekretion inkl: undermålig syrakontroll (pH 6,4 vs 3,7), högre grad av aklorhydri (73% vs 24%) och lägre grad normal syrasekretion (0% vs 49%) p <0,0001.</p>

Förkortningar: ~ =medelvärde, SD=Standarddeviation, KI=Konfidensintervall, OR=Oddsratio, MMA=Metylmalonat, H2RA=Histamin-2-receptor-antagonist, ZES=Zollinger-Ellison-Syndrom, ARS=Anti-reflux surgery, MCV=medelcellvolym, wt=wild type, mut=mutation

Diskussion

Den här litteraturöversikten har behandlat tolv studier som undersöker sambandet mellan långvarigt användande av protonpumpshämmare och B12-brist.

I tre av de sex studier som påvisade ett positivt samband uppmättes endast sjunkande B12-nivåer, som även om skillnaderna var signifikanta, var små och ej tillräckliga för att klassas som reell B12-brist (baserat på S-B12 under referensvärde, förhöjt homocystein eller MMA).

I motsats till detta kan man argumentera för att de fall-kontrollstudier som utifrån studiedesign delade upp sin population i B12-brist/ej B12-brist, utan att mäta kontinuerliga värden riskerade att missa subkliniska förändringar i B12-nivåer som på längre sikt kan bli relevanta.

En utmaning i kliniken som återspeglas i de inkluderade studierna är en enhetlig diagnostik och definition av B12-brist. Ett enstaka S-B12 (S-kobalamin) är sällan tillräckligt för att identifiera alla patienter med B12-brist då en signifikant andel patienter med B12-brist ändå kan visa sig ligga inom vad som räknas som normalt referensintervall (37,38). För att förfina diagnostiken vid sådana gränsvärden används ofta de känsligare proverna homocystein och/eller metylmalonat (MMA) i kombination med S-B12. De fem studier som endast förlitat sig på mätningar S-B12, utan komplettering med homocystein eller MMA, riskerar således att ha missat gränsfall av B12-brist vilket får ses som en svaghet.

Vidare skiljer sig referensvärden för de olika mätmetoderna mellan laboratorier. I de inkluderade studierna har en blandning av pg/mL och pmol/L används för att mäta S-B12. Vid Sahlgrenska Universitetssjukhus (SU) definieras det normala referensintervallet för S-B12 som 140-650 pmol/L (39). Fyra av de inkluderade studierna har inte rapporterat något referensintervall alls, men hänvisat till ackrediterade laboratorier. Bland de övriga åtta studierna använder samtliga annorlunda referensintervall som både skiljer sig från SU's standard, såväl som från varandra. Nedre gränsen,

det vill säga definitionen för B12-brist, varierar betydligt från 148 till 258 pmol/L studierna emellan. Denna heterogenitet försvårar såklart både tolkning och jämförelse av resultaten.

Att sju studier använde sig av homocystein och/eller MMA får ses som en styrka. Med dessa känsligare diagnostiska verktyg kunde till exempel *Hirschowitz et al.* (29) hitta subklinisk B12-brist hos patienter med normala S-B12-nivåer. Felkällor som måste tas hänsyn till är att homocystein och MMA visat sig vara känsliga för skillnader i njurfunktion och vidare påverkas homocystein även av folatbrist (37,38). Bland de sju studier som använde sig av homocystein och/eller MMA har lyckligtvis alla utom en (*Den Elzen et al.*(25)) tagit höjd för såväl njurfunktion som folat-nivåer.

En möjlig källa till osäkerhet som bör tas hänsyn till är att några av de inkluderade studierna baserar sin exponeringsdata (dvs behandling med PPI) på egenrapporterat bruk eller uthämtade recept från olika apoteksregister (34,35). Dels öppnar detta upp för recall bias avseende faktisk PPI-konsumtion, dels så är det inte säkert att ett uthämtat recept är samma som kontinuerligt bruk. På samma sätt är det möjligt att kontrollgrupper i öppna studier, som inte ska ha använt PPI, likväl har gjort det utan att rapportera. Sådan oavsiktlig felrapportering riskerar att snedvrider det slutgiltiga resultatet.

Behandling eller receptfritt bruk av B12-tillskott under studiernas gång skulle kunna också påverka studiernas mätresultat och potentiellt dölja ett faktiskt samband mellan långtidsbruk av PPI och B12-brist. I fem av de inkluderade studierna (26,28,29,31,34) redovisas inga strategier för att kompensera för en sådan möjlig felkälla. Majoriteten av studierna har emellertid försökt ta höjd för detta, till exempel genom att utesluta patienter som intar B12-tillskott vid rekryteringen.

Skulle dosen PPI kunna spela roll? Tyvärr rapporterade endast två av studierna data som stratifierats för dos. I *Cotter et al.* (26) sågs ingen ökad risk för B12-brist vid högre doser PPI. *Lam et al.* (35), kom till motsatt slutsats och visade att sambandet mellan långtidsbruk av PPI och B12-brist

blev ännu starkare när dosen var högre. Det motstridiga underlaget gör det svårt att uttala sig med säkerhet i dosfrågan.

En styrka med denna litteraturoversikt är den omfattande mängden samlade uppföljningsår bland de inkluderade studierna. Flera av studierna hade en betydligt längre uppföljningstid än det minimum på 1 år som krävdes för inkludering. Till exempel hade studiedeltagarna i *Den Elzen et al.* (25), *Dinesh et al.* (32) och *Ito et al.* (33) använt PPI i upp till ca 6 år. De två längsta studierna, *Attwood et al.* (31) och *Hirschowitz et al.* (29) följde sina patienter under hela 12 års behandling med PPI. Trots det imponerande underlaget skiljde sig studierna i sina resultat. För att komma till någon slutgiltig slutsats kring behandlingens betydelse behövs troligen fler studier med mycket lång uppföljning.

Sammanfattningsvis visade hälften av studierna en signifikant association mellan långtidsanvändning av PPI och minskande B12-nivåer samt i vissa fall en ökad förekomst av B12-brist, medan den andra hälften inte kunde påvisa något sådant samband. Sammantaget får man konstatera evidensen är splittrad, vilket är i linje med tidigare systematiska översikter på ämnet (37,38). I en systematisk översikt från *Swarnakari et al.* (40) visade sex av sju inkluderade studier på en association av varierande styrka mellan långtidsbruk av PPI och B12-brist och liksom i vår studie fanns en stor variation i studiedesign bland de inkluderade studierna. En större metaanalys från 2022, *Choudhury et al.* (41), inkluderade 25 studier. Den sammanvägda oddsrationen visade visserligen ett svagt samband mellan PPI-bruk (ej nödvändigtvis långtidsbruk) och B12-brist men majoriteten av de inkluderade studierna kunde ej påvisa något samband var för sig. Heterogeniteten mellan de inkluderade studierna var också så pass uttalad att man hade svårt att dra några större slutsatser från resultatet.

Styrkor och svagheter

Denna litteraturoversikt har baserats på en bred och systematisk sökning i fyra olika databaser. Sökstrategi och urvalsprocess har redovisats enligt PRISMA-guidelines vilket gör den reproducerbar. Att en stor del av de

identifierade artiklarna ej var tillgängliga i fulltext var en tydlig begränsning.

Det faktum att samtliga inkluderade studier redovisade etiskt godkännande ses som styrka både för de individuella studierna, såväl som denna litteraturöversikt.

Avseende resultatets generaliserbarhet stöter vi på vissa hinder. Två av studierna (*Hirschowitz et al.* (29) och *Ito et al.* (33)) inkluderade uteslutande patienter med den ovanliga diagnosen Zollinger-Ellisons syndrom eller liknande tillstånd ökad syrasekretion i magsäcken. Dessa patienter behöver livslång behandling med PPI och ämnar sig därför väl för studier avseende långtidseffekter av PPI. Nackdelen blir att resultatet är svårare att extrapolera till en generell befolkning. Det samma gäller *Lewis et al.* (27) som baserade sin studie på endast postmenopausala kvinnor och *Sagar et al.* (28) som endast kunde konstatera påverkade B12-nivåer hos PPI-brukare med mutation i CYP2C19, en mutation som finns hos endast 30% av vita västerlänningar (28). Att tre av studierna endast inkluderade personer >65 år bedöms inte skada deras externa validitet i särskilt stor utsträckning, då denna grupp trots allt är den vanligaste konsumenten av PPI. Faktum är att ingen av studierna hade en studiepopulation med genomsnittsålder under 50 år. Detta speglar det faktum att GERD, magsår, ZES och andra PPI-krävande sjukdomar sällan drabbar yngre.

I denna litteraturöversikt har vi inte gjort någon skillnad på de olika subtyper av PPI (omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol etc.) som används i studierna, då de i grunden har samma farmakologiska verkningsmekanism och får anses som tillräckligt utbytbara. Att två studier (*Valuck & Ruscin* (34) och *Lam et al.*(35)) har inkluderat histamin-2-receptorantagonister, en läkemedelsgrupp med annorlunda verkningsmekanism, späder emellertid ut deras resultat, försvårar tolkningen och får sägas vara en svaghet, åtminstone inom ramarna för vårt syfte.

Tidigare studier har föreslagit mekanismer för hur den syrahämmande effekten hos PPI orsakar malabsorption av vitamin B12 (4–6). *Ito et al.* (33) kunde i linje med detta visa ett samband mellan undermålig syrakontroll i magsäcken hos ZES-patienter och sjunkande B12-nivåer. Dock skall det sägas att en viktig begränsning i vår litteraturöversikt är att samtliga de inkluderade studiernas studiedesign är baserad på observationsdata som, även om en association kan fastställas, omöjligen kan säga något om orsakssambandet mellan långtidsbruk av PPI och B12-brist.

Konklusion

Sammanfattningsvis visar denna litteraturöversikt att evidensen för protonpumpshämmares effekt på B12 är spretig. De motstridiga resultaten hos de inkluderade studierna kan möjligtvis förklaras av skillnader i studiedesign och studiepopulationer såväl som bruk av olika mätmetoder och referensintervall för att definiera B12-brist.

Även om tidigare studier har presenterat farmakologiska förklaringsmodeller för hur protonpumpshämmare kan orsaka försämrad absorption av vitamin B12 så saknas fortfarande entydig evidens för att detta skulle få en konsekvens i den kliniska vardagen. I de studier som ändå pekar på ett positivt samband handlar det i många fall om små skillnader i B12 över lång tid. Dessa fynd ändrar inte det faktum att behandling med protonpumpshämmare fortfarande bör rekommenderas för patienter med tydliga indikationer, men ordinerande läkare bör eftersträva en genomtänkt och hållbar förskrivning med lägsta effektiva dos. Fler långtidsstudier inom området behövs för att förtydliga resultaten och för att skapa en grund för diskussioner kring risk och nytta avseende ett av våra mest använda läkemedel.

Referenslista

1. Schubert ML, Peura DA. Control of Gastric Acid Secretion in Health and Disease. *Gastroenterology*. 2008;134(7):1842–60.
2. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10(6):528–34.
3. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. *Int J Technol Assess Health Care*. 1989;5(1):154–8.
4. Festen HPM. Intrinsic Factor Secretion and Cobalamin Absorption: Physiology and Pathophysiology in the Gastrointestinal Tract. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1991;26(sup188):1–7.
5. Watanabe F. Vitamin B₁₂ Sources and Bioavailability. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2007;232(10):1266–74.
6. Miller JW. Proton Pump Inhibitors, H₂-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications. *Advances in Nutrition*. 2018;9(4):511S–518S.
7. Hálfðánarson ÓÖ, Pottegård A, Björnsson ES, Lund SH, Ogmundsdóttir MH, Steingrímsson E, m.fl. Proton-pump inhibitors among adults: a nationwide drug-utilization study. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818777943.
8. Pottegård A, Broe A, Hallas J, De Muckadell OBS, Lassen AT, Lødrup AB. Use of proton-pump inhibitors among adults: a Danish nationwide drug utilization study. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(5):671–8.
9. Othman F, Card TR, Crooks CJ. Proton pump inhibitor prescribing patterns in the UK: a primary care database study: Proton pump inhibitor prescription in the UK. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(9):1079–87.
10. Awad A, Al-Tunaib A, Al-Saraf S. Physicians' perceptions and awareness of adverse effects of proton pump inhibitors and impact on prescribing patterns. *Frontiers in Pharmacology*. 2004;15
11. Heidelbaugh J.J., Goldberg K.L., Inadomi J.M. Overutilization of proton pump inhibitors: A review of cost-effectiveness and risk in PPI. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(SUPPL. 2):S27 EP-S32.
12. Nguyen P., Ding Y., Polmear J., Friedman D. Proton pump inhibitors are often inappropriately prescribed: A regional Australian experience. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(SUPPL 1):189.

13. Atkins AM. Proton Pump Inhibitors: Their Misuse, Overuse, And Abuse. *iosrphr*. 2013;3(2):25–9.
14. Metaxas ES, Bain KT. Review of Proton Pump Inhibitor Overuse in the US Veteran Population. *Journal of Pharmacy Technology*. augusti 2015;31(4):167–76.
15. Rababa M, Rababa'h A. The inappropriate use of proton pump inhibitors and its associated factors among community-dwelling older adults. *Heliyon*. 2021;7(7):e07595.
16. de-la-Coba C, Argüelles-Arias F, Martín-De-Argila C, Júdez J, Linares A, Ortega-Alonso A, m.fl. Proton-pump inhibitors adverse effects: A review of the evidence and position statement by the Sociedad Española de Patología Digestiva. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. 2016;108(4):207–24.
17. Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Adverse Risks Associated With Proton Pump Inhibitors: A Systematic Review. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2009;5(10):725–34.
18. Al Menhali A, Keeley TM, Demitrack ES, Samuelson LC. Gastrin induces parathyroid hormone-like hormone expression in gastric parietal cells. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2017;312(6):G649–57.
19. William JH, Danziger J. Proton-pump inhibitor-induced hypomagnesemia: Current research and proposed mechanisms. *WJN*. 2016;5(2):152.
20. Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, Grover M, Laird-Fick H. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Anemia: A Retrospective Cohort Study. *Dig Dis Sci*. 2011;56(8):2349–53.
21. Othman F, Crooks CJ, Card TR. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study. *BMJ*. 2016;i5813.
22. Bavishi C, DuPont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(11–12):1269–81.
23. Arksey H, O'Malley L. Scoping Studies: Towards a Methodological Framework.
24. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, m.fl. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467–73.
25. Den Elzen WPJ, Groeneveld Y, De Ruijter W, Souverijn JHM, Le Cessie S, Assendelft WJJ, m.fl. Long-term use of proton pump inhibitors and

- vitamin B12 status in elderly individuals. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2008;27(6):491–7.
26. Cotter PE, O’Keeffe ST. Use of proton pump inhibitors is not associated with Vitamin B12 deficiency and in older hospital patients: A case control study. *European Geriatric Medicine*. 2011;2(4):253–5.
 27. Lewis JR, Barre D, Zhu K, Ivey KL, Lim EM, Hughes J, m.fl. Long-term proton pump inhibitor therapy and falls and fractures in elderly women: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res*. 2014;29(11):2489–97.
 28. Sagar M, Janczewska I, Ljungdahl Å, Bertilsson L, Seensalu R. Effect of CYP2C19 polymorphism on serum levels of vitamin B12 in patients on long-term omeprazole treatment. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 1999;13(4):453–8.
 29. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2008;27(11):1110–21.
 30. Qorraj-Bytyqi H, Hoxha R, Sadiku S, Bajraktari IH, Sopjani M, Thaçi K, m.fl. Proton pump inhibitors intake and iron and vitamin B12 status: A prospective comparative study with a follow up of 12 months. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2018;6(3):442–6.
 31. Attwood S.E., Ell C., Galmiche J.P., Fiocca R., Hatlebakk J.G., Hasselgren B., m.fl. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: Data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(11):1162 EP – 1174.
 32. Dinesh D, Lee JS, Scott TM, Tucker KL, Palacios N. Association between Acid-Lowering Agents, Metformin, and Vitamin B12 among Boston-Area Puerto Ricans. *Journal of Nutrition*. 2023;153(8):2380–8.
 33. Ito T, Ramos-Alvarez I, Jensen RT. Long-Term Proton Pump Inhibitor–Acid Suppressive Treatment Can Cause Vitamin B12 Deficiency in Zollinger–Ellison Syndrome (ZES) Patients. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(13)
 34. Valuck RJ, Ruscini JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2004;57(4):422–8.
 35. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B₁₂ Deficiency. *JAMA*. 2013;310(22):2435.
 36. Losurdo G, Caccavo NLB, Indellicati G, Celiberto F, Ierardi E, Barone M, m.fl. Effect of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use on Blood

- Vitamins and Minerals: A Primary Care Setting Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(8)
37. Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, Behringer S, Grünert SC, Spiekerkoetter U, m.fl. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *Front Mol Biosci*. 2016
 38. Carmel R. Biomarkers of cobalamin (vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011;94(1):348S-358S.
 39. P-Kobalamin - Labbutbud [Internet]. [citerad 16 april 2025]. Tillgänglig vid: <https://labbutbud.vgregion.se/katalog/p-kobalamin-29a9>
 40. Swarnakari KM, Bai M, Manoharan MP, Raja R, Jamil A, Csendes D, m.fl. The Effects of Proton Pump Inhibitors in Acid Hypersecretion-Induced Vitamin B12 Deficiency: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(11):e31672.
 41. Choudhury A, Jena A, Jearth V, Dutta AK, Makharia G, Dutta U, m.fl. Vitamin B12 deficiency and use of proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;17(5):479–87.

